

VU Research Portal

Drug-receptor binding kinetics in drug discovery

Bosma, R.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bosma, R. (2019). *Drug-receptor binding kinetics in drug discovery: Sticking around at the histamine H1 receptor*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

In de afgelopen 80 jaar zijn er veel medicijnen ontwikkeld voor de behandeling van allergiesymptomen. Deze medicijnen verkrijgen hun effect door de interactie te blokkeren tussen de signaalstof histamine en het membraaneiwit de histamine H_1 receptor (H_1R). De medicijnen zijn daarom ook wel bekend als antihistamines. In dit werk onderzoek ik de snelheid van de bindingsreacties tussen antihistamines en de H_1R en ik onderzoek of zulke analyses nuttig kunnen zijn in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Tussen de verschillende antihistamines werden grote verschillen gemeten in de snelheid waarmee de bindingsreactie aan de H_1R zich voltrok en deze verschillen kwamen niet naar voren in de bindingssterkte (i.e. affiniteit). In experimenten met levende cellen bleek dat de remmende functie (i.e. antagonisme) van antihistamines op de signaaltransductie die de H_1R in de cel teweegbrengt, sterk beïnvloed wordt door de bindingskinetiek tussen antihistamine en receptor. Samen met bevindingen in de wetenschappelijke literatuur, suggereren de onderzoeksresultaten een meerwaarde van kinetische analyses op medicijn-receptorinteracties in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

In dit boekje evalueer ik de verschillende methoden die beschikbaar zijn voor kinetische studies naar medicijn-receptorinteracties en ontwikkel ik nieuwe methoden (hoofdstukken 2-5). Voor de nieuwe methoden worden er stappen gezet in de efficiëntie waarmee kinetische studies kunnen worden uitgevoerd. Experimenten waarin receptoractivatie continu gemeten kan worden (zoals in hoofdstuk 3) komen de efficiëntie van kinetische studies ten goede. Om de kinetische bindingseigenschappen van een medicijn te bestuderen wordt vaak gebruik gemaakt van een competitief ligand dat makkelijk gedetecteerd kan worden (e.g. een radioactief ligand) waarmee indirect het binden van het niet-radioactieve medicijn gemeten kan worden. Voor een veelgebruikte analysemethode van competitieve ligandbinding (i.e. Motulsky-Mahan analyse) werden limieten gevonden binnen het gebruikte model, waarbuiten onnauwkeurige voorspellingen werden gemaakt over de bindingskinetiek tussen medicijn en receptor (hoofdstuk 4). Deze bevindingen geven essentiële informatie over de betrouwbaarheid van de gemeten kinetische bindingsconstanten (constanten die de bindingskinetiek tussen medicijn en receptor beschrijven). Verschillende methoden zijn vergeleken om de gemeten bindingskinetiek van medicijnen aan de H_1R te kunnen valideren. Het is aangetoond dat de lengte van receptorbinding (i.e. *residence time*) voor antihistaminica ook naar voren kwam in experimenten waarin de kinetiek van anti-histaminerge effecten op levende cellen werden bepaald (hoofdstukken 3 en 5). De ontwikkelde methoden hebben ook meerwaarde buiten het onderzoek naar de H_1R om de interacties te bestuderen tussen medicijnen en andere G-eiwit-gekoppelde receptoren.

Een ander belangrijk aspect van dit proefschrift was het bestuderen van de moleculaire structuur van een medicijn in relatie tot de bindingskinetiek aan de H_1R (i.e. structuur kinetiek relatie, SKR). Een beter begrip van deze relatie zou moeten helpen met het gericht optimaliseren van de

receptor bindingskinetiek van antihistaminica. Voor liganden die aan de H₁R binden zijn verschillende moleculaire deelstructuren ontdekt die gelinkt zijn aan een toename in de *residence time* op de receptor (hoofdstukken 6-8). Meerdere van de nieuwere antihistaminica (e.g. levocetirizine, hoofdstuk 6; olopatadine, hoofdstukken 6 en 7; rupatadine, hoofdstuk 8) zijn opgebouwd uit een of meerdere van deze deelstructuren en dit komt inderdaad tot uiting als een lange *residence time* voor deze medicijnen op de H₁R. In het laatste hoofdstuk worden de kansen en belemmeringen besproken voor de interpretatie van de gemeten kinetische bindingsconstanten. Meerdere aannemelijke hypothesen worden aangehaald, maar er wordt geconcludeerd dat voor een translatie van de gevonden SKR naar de onderliggende moleculaire interacties tussen medicijn en receptor meer werk nodig is. Dit werk zou zich moeten focussen op de interacties tussen medicijn en receptor in de tijd en de manier hoe dit zich uit in de gemeten kinetische bindingsconstanten.